

- Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.
- Nivel II-1: Bien diseñado y controlado, pero sin randomización
- Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-contróles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
- Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej., estudios cross sectional e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos, también se incluyen en este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

La pobre adherencia limita la efectividad de la suplementación con carbonato de calcio en la prevención de fracturas

Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebocontrolled trial in elderly women. Arch Intern Med 2006; 166: 869-875.

PRINCE RL, DEVINE A, DHALIWAL SS, DICK IM.

Nivel de Evidencia: I

Aunque la suplementación con carbonato de calcio puede ayudar a prevenir las fracturas osteoporóticas en mujeres mayores sanas, no se puede recomendar como una medida de salud pública por el tema de adherencia a largo plazo, de acuerdo con ese estudio doble ciego controlado con placebo. Un total de 1.460 mujeres sanas, de 70 años o más (promedio 75) se reclutaron en la población del oeste de Australia y se randomizaron a recibir carbonato de calcio 600 mg dos veces al día o placebo. El calcio de la dieta fue estimado ser de cerca de 900 mg/día. Aunque estudios anteriores se enfocaron en mujeres con baja masa ósea, este estudio buscó la suplementación en mujeres mayores relativamente sanas, y con suficiente vitamina D. Los objetivos primarios fueron fracturas osteoporóticas o deformidad vertebral ocurrida en el transcurso de los cinco años de tratamiento. También se estudió el impacto del carbonato de calcio en la estructura del hueso.

Del total, 238 mujeres (16.2%) tenían fracturas. El análisis de intención de tratar no demuestra una reducción de las fracturas totales

(RR 0.87; IC 95%, 0.67-1.12), fracturas vertebrales (RR 0.98; IC 95%, 0.63-1.54) o deformidad vertebral. Sin embargo, un análisis separado de 830 pacientes (56.8%) que se tomaron el 80% o más de sus tabletas por año, demostró una reducción en las fracturas totales del 10.2% frente al 15.4% del placebo (RR 0.66, IC 95%, 0.45-0.97). Esto se debió a la reducción en las fracturas apendiculares (RR 0.65 IC 95%, 0.43-0.97). No hubo reducción en las fracturas vertebrales (RR 1.10; IC 95%, 0.42-2.84) o deformidad vertebral. El cumplimiento del tratamiento mejoró en las mujeres los hallazgos ultrasonográficos del talón. Las medidas de DEXA mostraron una disminución de la densidad ósea (DMO) de ambos grupos y en la DMO total, aunque el cuerpo total fue significativamente menor en el grupo de calcio. La resistencia ósea, medida por PQCT del radio, fue significativamente mejor en el grupo de calcio, comparado con placebo. El único evento adverso de la suplementación de calcio fue un aumento en el estreñimiento (13.4 en el grupo de calcio, 9.1% en el grupo placebo).

En resumen, los autores concluyen que la suplementación con calcio en pacientes, cumpli-

* Traducido del inglés: Gustavo Gomez T. MD

do en el tratamiento, mejora la resistencia ósea y posiblemente la arquitectura ósea.

Por lo tanto, el tratamiento con carbonato de calcio puede ser recomendado para disminuir las fracturas osteoporóticas en mujeres que pueden cumplir con el régimen.

Debido a la falta de cumplimiento, sin embargo, puede no ser útil considerar esto como un enfoque en las políticas de salud pública en esta área.

Comentario. Este estudio de Prince y col. es el cuarto estudio de los efectos del calcio en suplementos sobre el riesgo de fractura, en este año. Todos mostraron los mismos resultados; los suplementos de calcio no reducen la tasa de fracturas en la población estudiada. En estos estudios, la ingesta total de calcio promediaba 2000 mg/día y en dos de ellos se agregó 400 UI de vitamina D sin beneficios obvios. Las medidas óseas mostraron una pequeña mejoría en el calcio corporal total en el grupo tratado con calcio, comparado con una pequeña pérdida en el grupo de placebo. Pero no hubo efecto en la DMO del cuello del fémur, la cual continúa declinando en ambos: el grupo de calcio y el grupo de placebo. No se dieron datos de los cambios en la columna o el trocánter, el cual tiene mayor proporción de hueso trabecular.

Como muchos estudios de tratamiento, el cumplimiento con la terapia es un problema y a menudo solo el 50% o 60% de los pacientes toma su medicación de acuerdo al protocolo. En este estudio de Prince y col., y en el estudio grande del WHI por Jackson y col., se hicieron análisis adicionales en el grupo de mayor cumplimiento, usualmente definido como aquellos que se toman el 80% de su medicación durante el periodo del estudio. En el análisis del grupo de cumplimiento, Prince y col. encontraron que la suplementación con calcio reduce de manera significativa las fracturas apendiculares (brazos y piernas) en un 34% (RR 0.65; IC 95% 0.43-0.97).

No hubo efecto en las fracturas de cadera y columna, probablemente porque no hubo eventos suficientes (1%-2%) para detectar las diferencias en un estudio de este tamaño. La evaluación de la población en el estudio WHI mostró una pequeña, pero significativa reduc-

ción de la fractura de cadera pero no en el total de fracturas.

Al comparar las cumplidas y no cumplidas en el estudio de Prince, es interesante anotar que el total de fracturas fue más común en el grupo de no cumplidas, 21.6% y 19.7%, respectivamente, comparado con el grupo cumplido del placebo (15.4%).

No solamente las no cumplidas tuvieron más fracturas, sino que fueron un poco de más edad, realizaron menos bien los test de ejecución, y tenían valores más bajos del ultrasonido de calcáneo. Esto genera el cuestionamiento del uso del análisis de poblaciones adherentes: ¿son ellos realmente representativos del total del grupo?; al hacer análisis de adherencia, podemos excluir aquellas cuyas características médicas son peores que las adherentes, pero pueden representar a un paciente típico y producir sesgos a favor del tratamiento; por otra parte, el análisis de intento de tratar puede producir sesgos contra el tratamiento al incluir pacientes que no toman su medicación del estudio. Debido a la incertidumbre acerca del estatus de los grupos no adherentes, la mayoría de los investigadores clínicos favorecen un análisis de intento de tratar; entonces, si hay significancia, indica que la medicación es realmente efectiva. Los estrógenos son un buen ejemplo porque ellos reducen significativamente las fracturas en el grupo de intento de tratar en el estudio WHI, aunque entre el 50% y el 60% de las mujeres estaban aún en medicación al final.

Hay preocupaciones de seguridad en los suplementos de calcio por la alta incidencia (17%) de cálculos renales reportados en el estudio WHI, y ninguno de los estudios han reportado aún cambios a largo plazo en la función renal del calcio. En el estudio de Prince y col., el estreñimiento fue el principal problema y este síntoma seguro contribuyó a la no adherencia. Los autores son conservadores en sus conclusiones y dicen que el calcio es efectivo en la reducción del riesgo de fractura si las pacientes lo toman. Como trabajadores de la salud, debemos poner mucha más atención en monitorizar el cumplimiento del paciente.

Aún, en este punto, ninguno de nosotros está seguro de lo que debemos darle al paciente acerca

de la ingesta total de calcio (dieta o suplementos). ¿Son 1500 mg de calcio suficientes si se toman diariamente o se deben recomendar 2000 mg/día, así si el paciente solo se toma el 70% del tiempo, estaría recibiendo 1.400 mg/día? ¿Qué es en realidad la no-adherencia? 400 UI de vitamina D no agrega beneficio al calcio, probablemente porque solo aumenta la 25 hidroxivitamina D cerca de 2 a 3 ng/ml. ¿Reducirá una dosis mayor la necesidad de mayor ingesta de calcio? ¿Qué tanto calcio necesita ingerir una mujer si no está recibiendo un potente agente antirresortivo como estrógenos o bisfosfonatos? Aun pensando que hemos visto resultados de

cuatro estudios grandes con intervención de calcio, este último año con más de 46.000 mujeres, todavía tenemos preguntas sin responder. Esta es la tarea de la próxima generación de investigadores.

J. Chris Gallagher, MD
Professor of Medicine
Creighton University
Department of Metabolism
St. Joseph's Hospital
Omaha, NE
Member, NAMS Board of Trustees

MENOPAUSIA AL DÍA

La terapia no hormonal da un poco de alivio a los fogajes

Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2006; 295: 2057-2071.

NELSON HD, VESCO KK, HANEY E, ET AL.

Nivel de Evidencia: III

Para mujeres con problemas de fogajes y que no pueden tomar estrógenos, algunas terapias no hormonales pueden proveer un poco de alivio de acuerdo a este meta-análisis de 43 estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo. El estudio examinó trabajos relevantes que dieran datos acerca del tratamiento de fogajes con terapia no hormonal. Reincluyeron 10 estudios de antidepresivos, 10 de clonidina, 6 de otras prescripciones y 17 estudios de extracto de isoflavona sacada de "red clover" y soya.

Los fogajes diarios disminuyeron comparativamente con el placebo en 7 estudios de inhibidores de la captación de serotonina (SSRI) o inhibidores de captación de epinefrina y serotonina (SNRI), cuatro estudios con clonidina y dos estudios con gabapentin. La frecuencia de los fogajes no disminuyó en ningún estudio de isoflavona de "red clover" y los resultados fueron mixtos para extractos de isoflavona de soya. Los antidepresivos incluyeron paroxetina, venlafaxina, fluoxetina y citalopram.

Para los SSRI y SNRI, los estimados combinados mostraron una reducción de aproximada-

mente un fogaje por día (un estudio de meta-análisis de estrógenos indicó reducción de 2.5 a 3 fogajes por día). El estimado combinado de tres estudios de poca calidad de clonidina indicó una reducción de un fogaje por día; para el gabapentin se encontró una reducción de dos fogajes por día. La evidencia no muestra beneficio de los extractos de isoflavona en el alivio de los fogajes.

Comentarios. En este meta-análisis, los autores revisaron 43 investigaciones prospectivas randomizadas de terapias no hormonales para los fogajes. Al final, los datos acumulativos confirman agentes activos centralmente como los SSRI y SNRI, clonidina, gabapentin, metildopa y bellergal que reducen los fogajes en frecuencia de uno o dos fogajes por día, y son menos efectivos que la terapia a base de estrógenos. Al mismo tiempo, la soya fue marginalmente más benéfica, comparada con el placebo, y el "clavel rojo" no produjo beneficios. Es molesto que solo el 9% y 33% de todos los estudios fueron clasificados por los autores como buenos y regulares, respectivamente, mientras la mayoría de los estudios fueron de pobre calidad. Además, cuando se limitan los estudios a aquellos que evaluaban atractivos a la población